

② 10 EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 58135805
PUBLICATION DATE : 12-08-83

APPLICATION DATE : 08-02-82
APPLICATION NUMBER : 57017625

APPLICANT : TEIJIN LTD;

INVENTOR : NAGAI TSUNEJI;

INT.CL. : A61K 9/14

TITLE : POWDERY AGENT FOR COATING AND PROTECTING NASAL MUCOSA

ABSTRACT : PURPOSE: To provide a powdery agent for coating and protecting the nasal mucosa, by using a lower alkyl ether of cellulose having characteristics suitable to absorb water on the nasal mucosa and forming a paper liquid.

CONSTITUTION: The objective agent is composed of a lower alkyl ether of cellulose (e.g. hydroxypropyl cellulose) exhibiting a viscosity of about ≥ 5 cps in the form of 2wt% aqueous solution at about 27°C, wherein \geq about 90wt% of the particles have effective diameter of about 20~ about 250 μ . The agent exhibits a certain extent of effect for the remedy or prevention of allergic rhinitis, etc. only by coating and protecting the nasal mucosa without using an active drug. The coating and protecting agent is preferably encapsulated in a capsule such as hard gelatin capsule.

COPYRIGHT: (C)1983,JPO&Japio

⑯ 日本国特許庁 (JP) ⑯ 特許出願公開
⑰ 公開特許公報 (A) 昭58—135805

⑮ Int. Cl.³
A 61 K 9/14

識別記号 庁内整理番号
7057—4C

⑯ 公開 昭和58年(1983)8月12日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑯ 粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤

⑰ 特 願 昭57—17625

⑰ 出 願 昭57(1982)2月8日

⑰ 発明者 鈴木嘉樹
日野市多摩平5—20—2
⑰ 発明者 井倉宏
日野市日野6260—2—501

⑰ 発明者 山下源太郎
立川市柴崎町4—10—7
⑰ 発明者 永井恒司
東京都台東区東上野4—23—5
⑰ 出願人 帝人株式会社
大阪市東区南本町1丁目11番地
⑰ 代理人 弁理士 前田純博

明細書

1. 発明の名称

粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤

2. 特許請求の範囲

1. 約3.7wt%における3重量%の水溶液の粘度
が約8センチポイズ以上を示すセルロース低
級アルキルエーテルからなり、その約90重
量%以上の粒子が有効粒子径約2.0～約25.0
ミクロンの間にある粉末状鼻腔粘膜被覆保護
剤。

2. セルロース低級アルキルエーテルが、メチ
ル基、炭素数2～3のヒドロキシ低級アルキ
ル基および炭素数2～3のカルボキシ低級アル
キル基のアルカリ金属とのカルボキシレー
ト基の少なくとも1種を低級アルキル基とし
て有する特許請求の範囲第1項記載の粉末状
鼻腔粘膜被覆保護剤。

3. セルロース低級アルキルエーテルが、メチ
ルセルロース、ヒドロキシエーテルセルロース、

ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシ
プロピルメチルセルロース、カルボキシメチ
ルヒドロキシエーテルセルロース又はカルボキ
シメチルセルロースナトリウムである特許請
求の範囲第2項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保
護剤。

4. セルロース低級アルキルエーテルがメチル
セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース
又はヒドロキシプロピルメチルセルロースで
ある特許請求の範囲第2項記載の粉末状鼻腔
粘膜被覆保護剤。

5. セルロース低級アルキルエーテルがヒドロ
キシプロピルセルロースである特許請求の範
囲第3項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

6. セルロース低級アルキルエーテルの約3.7
wt%における3重量%の水溶液の粘度が約8～
約3,000センチポイズの間にある特許請求
の範囲第1項～第3項のいずれか1項記載の
粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

7. 約90重量%以上の粒子が有効粒子径約

- 2.0～約1.60ミクロンの間にある粉末請求の範囲第1項～第6項のいずれか1項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。
2. カプセルに充填されている特許請求の範囲第1項～第7項のいずれか1項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。
 3. カプセルがハードゼラチルカプセルである特許請求の範囲第8項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

4. 発明の詳細な説明

本発明は鼻腔粘膜に適用するための粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤に関する。

更に詳しくは、薬物を含まない被覆保護剤であつて、鼻粘膜に付着し、鼻粘膜上で粘膜から水分を吸収して適度な粘着性と適度な流動性とを備えた粘膜を液体状態を生成し、それによつて鼻腔粘膜を被覆保護し、アレルギー性鼻炎等の病気の治療もしくは予防に有効な噴霧投与用の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤に関する。

従来、薬物を含まない製剤であつて鼻腔内粘

膜を被覆保護するための製剤は知られていない。

他方、特開昭56-20609号公報には、持続性鼻腔用製剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロースエーテルと、1種又は2種以上の有効量の薬物とを配合してなる持続性鼻腔用製剤が開示されている。しかしながら該公報には薬物を含まない製剤であつて、セルロースエーテルからなる製剤が、鼻腔内粘膜の被覆保護剤として使用でき、アレルギー性鼻炎等の治療もしくは予防に有効であるか否かに関する記載は何んら開示されていない。

本発明者は、アレルギー性鼻炎等の治療もしくは予防のためには、薬物を用いないで單に、鼻腔内粘膜を被覆保護するのみである程度の効果があること、そしてかかる被覆保護剤として、約2.0～約2.60ミクロンの粒度の水溶性の粘度が約0.5センチポイズ以上を示すセルロース低聚アルキルエーテルが、鼻腔への投与により鼻腔上

で水分を吸収して適度な粘着性と適度な流動性とを備えた粘膜を液体状態を生成するために、極めて好適であること、更にその約0.5重量%以上の粒子が有効粒子径約2.0～約2.60ミクロンの間にあるセルロース低聚アルキルエーテルからなる製剤が、鼻腔内へ投与した時、肺まで到達したり鼻腔外へ散逸するものが少なく鼻腔内投与に極めて好適であることを見出し本発明に到達したものである。

すなわち本発明は、約2.0～約2.60重量%の水溶性の粘度が約0.5センチポイズ以上を示すセルロース低聚アルキルエーテルからなり、その約0.5重量%以上の粒子が有効粒子径約2.0～約2.60ミクロンの間にある粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤である。

本発明によれば、鼻腔への投与により、鼻粘膜上に付着し、鼻粘膜上で水分を吸収して適度な粘着性と適度な流動性とを備えた粘膜を液体状態を生成し、それによつて鼻腔粘膜を実質的な液体面として被覆し、そして鼻粘膜上を鼻粘膜

との接触面をゆつくりと更新しつつ次第に運動することによつて、鼻腔内粘膜を広範囲にわたりて被覆保護し、抗原等の外部刺激を防ぎ、アレルギー性鼻炎等の治療又は予防に有効な、薬物を含まない、噴霧投与用の製剤が提供される。

本発明において用いられるセルロース低聚アルキルエーテルは、セルロースの複数個のヒドロキシル基が少なくとも部分的に同一もしくは異なる低聚アルキルエーテル基により置換されたものである。低聚アルキルエーテル基の低聚アルキル基は置換基によつて置換されていてもよい。かかる置換基としては例えばヒドロキル基、あるいはナトリウムカルボキシレート基などのアルカリ金属カルボキシレート基等を好ましいものとしてあげることができる。

置換されていてもよい低聚アルキル基としては、例えばメチル基、炭素数2～3のヒドロキシ低聚アルキル基、あるいは炭素数2～3のカルボキシ低聚アルキル基のカルボキシル基の水

該原子がアルカリ金属で置換されたものに相当するそのカルボキシレート基等を好ましいものとしてあげることができる。

かかる置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、ヨーブロピル、1,3-ブロピル又はヨーヒドロキシエチル、ヨーヒドロキシプロピル又はカルボキシメチル、ヨーカルボキシエチルもしくはヨーカルボキシエチルのアルカリ金属とのカルボキシレート等をあげることができる。

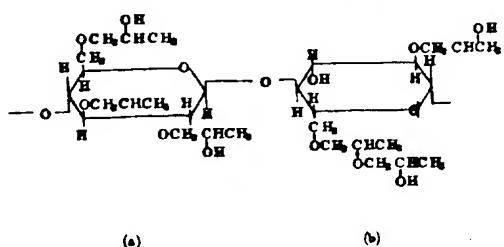
セルロース低聚アルキルエーテルとしては、
側鎖は、メチルセルロース、ヒドロキシエチル
セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、
ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボ
キシメチルヒドロキシエチルセルロース、カル
ボキシメチルセルロースナトリウム等をあげる
ことができる。

これらのうち、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースは、とりわけないしおよび弱

従つて、上記値を満足するセルロース低級アルキルエーテルであれば、そのエーテル置換度は如何なるものであつてもよい。一般に、エーテル置換度が0.1～8、特に0.4～4.6のものが好ましく用いられる。

エーテル置換度とは、セルロースを構成する
1ダルコース単位当たりに存在する、グロコース
の置換エーテル基を上び置換グロコース単位と
の間に存在するエーテル基を除いたその他の全
てのエーテル性置換基子の個数の平均をいう。

従つて、エーテル置換度3のヒドロキシプロピルセルロースは、例えげ下記式(6)及び/又は同式で示される構造し単位から構成され得る。



特開昭58-135805 (3)
敵に対し敏感な鼻粘膜への投与に対し、匂いを
および咽頭を実質的に持たないので好ましい。

更に、これらの中、ヒドロキシプロビルセルロースは、鼻粘膜上で適度の接着性と適度の流动性を与えるまで鼻粘膜から水分を吸収し易い性質を示すため特に好ましい。

本発明において、これらのヒドロキシ低級アルキルエーテルは、1種又は2種以上混合して用いることとする。

本発明者の研究によれば、粉体として鼻粘膜上に適用され、鼻粘膜上で水分を吸収して鼻粘膜上を次第に運動する歯齒体を形成する本発明の被覆保護剤の最もらしい性質は、セルロース低級アルキルエーテルの 2 重量% の水溶液を調製し、そして、その粘度を約 3.7 ですをわち 3.7 ± 0.3 でにおいて調定した際、約 8 センチボイズ以上好ましくは約 6 ～ 約 3,000 センチボイズの間の粘度を示す該セルロース低級アルキルエーテルの性質によつて性理代換し得ることが明らかとされた。

本発明の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤は、上記セラロース低級アルキルエーテルから成り、しかもその約9.0重量%以上の粒子が有効粒子径約2.0～約2.50ミクロンの間にあることが必要とされる。

このような粘度分布を持つ本発明の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤は、溶解として鼻孔を通して鼻腔内に投与されたとき、鼻粘膜に付着する割合が大きく、特に下鼻甲介、鼻中隔および下鼻道に良く付着する。

有効粒子径約 2.0 ミクロンより小さな粒子が約 1.0 重量%より多い量を占めるものでは肺まで到達したりあるいは噴霧した際鼻孔外へ散逸するものが多くなり、一方有効粒子径約 2.5 0 ミクロンを越える粒子が約 1.0 重量%より多い量を占めるものでは、鼻粘膜上に付着しても粘膜から本剤を吸収する前に粘膜から離れ易くなるため、いずれも鼻腔への噴霧に用いるための粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤としては好ましくない。

特許58-135805 (4)

本発明の保護剤としては、特にその約90重量%以上の粒子が有効粒子径約2.0～約1.50ミクロンの間にあるものが好ましい。

本発明の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤は、前記セルロース低級アルキルエーテル以外に、製剤の物性、外観あるいは臭を改良する等のため、必要に応じ、公知の滑潤剤、結合剤、粘附剤、着色剤、防腐剤、保存剤、界面活性剤等の1種又は2種以上を含んでいてもよい。滑潤剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸およびその塩、ワックス類等；結合剤としては、例えばデンブン、デキストリン、トラガント、ゼラチン、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアルコール等；粘附剤としては、デンブン、結晶セルロース、デキストリン、乳糖、マンニトール、ソルビトール、無水リシン酸カルシウム等；防腐剤としては、メントール、カンキヤン香料等があげられる。

これらは、通常全重量あたり最大限約10重量%まで含有せしめることができる。

極めて良好な分散状態において鼻腔内に投与されることが明らかとされた。それ故、本発明の被覆剤は好ましくは、約90重量%以下の水分含有率を有するものである。

特に、本発明の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤は、鼻疾患例例えばアレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎等の治療又は予防に好ましく適用することができる。

以下、実施例により本発明を詳述するが、実施例を本発明を説明するため記載するものであり、本発明の範囲を限定するため記載するものではない。

なお、本実験書をとおして、有効粒子径および粘度とは以下の如く定義され且つ測定されるものである。

有効粒子径

有効粒子径は、ふるいの目開きによつて決定した。例えば、有効粒子径(%)が37.44ミクロンの巾を跨つ粒子とは、目開き44ミクロンのふるいを通過し且つ目開き

セルロース低級アルキルエーテルの1種又は2種以上をとり、必要に応じ上記添加物を混合分散し製造されるが又はこれらの粉状物を圧縮してフレーク状となし、かかる後粉碎、細分けすることにより製せられる。

本発明の被覆保護剤は、投与のための好ましい形態として、カプセル例えばハードセラテンカプセルに充填することができる。

本発明の粉末状被覆保護剤を鼻腔内に噴霧投与する方法としては、例えば、粉剤を充填したカプセルを、針を備えた専用のスプレー器具にセットして針を貫通させ、それによりカプセルの上下に微小な孔をあけ、次いで空気をゴム球等で送りこんで粉剤を噴出させる方法などがある。

本発明の研究によれば、本発明の粉剤の水分含有率を約90重量%以下に維持することによつて粉剤を形成する粒子が凝聚することなく、幾つて上記の如き噴霧方法により噴霧するとき、

37ミクロンのふるいを通過しないものをいう。

有効粒子径が37ミクロンより大きい粒子の有効粒子径は振動式ふるいを用いて測定し、そして有効粒子径が37ミクロン以下の粒子の有効粒子径は、音波式ふるい(筒井理化器械株式会社製のミクロ風ハンドシフター8MM-3型)を用いて測定した。

なお、使用したふるいの目開きは以下の通りである。

500, 420, 350, 297, 250, 210,
177, 149, 125, 105, 88, 74,
63, 53, 44, 37, 25, 20(μ).

粘度

セルロース低級アルキルエーテルの34%水溶液は、所定量を冷水～温水(例えば、約10℃～約30℃)に加え攪拌することによつて溶解するか又は水の濃度を上下させる攪拌を与える方法例えは約30℃の熱水中で溶解してセルロース低級アルキルエーテルを分散

始め、次いで例えば約0.6mlに冷却して完全
融解を指標とする方法によつて調製するこ
とができる。

セルロース低級アルキルエーテルには、そ
の粗製によつて上記いずれかの方法が適宜選
択される。

調製された2mlの水溶液の粘度は、東京
計器製のB-1型粘度計B-1型を用いて±1
℃±0.2℃において、常法により試料溶液の
粘度に応じ、ローターおよびローター回転數
を適宜選択し測定した。

一般には、水溶液の粘度によつて、下記の
測定上限値に基づいてローターおよびロー
ター回転數を採用するのが推奨される。

ローター回転 数(回/分)	60	30	12	6	
ローター	1	100	200	500	1,000
	2	500	1,000	2,500	5,000
	3	2,000	4,000	10,000	20,000
	4	10,000	20,000	50,000	100,000

実施例 1.

本実施例は、セルロース低級アルキルエーテ
ルを鼻腔内に噴霧投与したときの官能的な性質
を明らかにするため、その匂い、鼻粘膜に対する
刺激性、鼻粘膜に対する粘着性および鼻粘膜
上で水分を吸収した状態での鼻腔内異物感を試
験したものである。

その0.0重量%以上の粒子が37~149ミ
クロンの有効粒子径を有するセルロース低級アル
キルエーテル粉の粉末4.0gをとり、中のゼラチンハ
ードカプセルに充填し、このカプセルを、カプセルに孔を開けるための針と空氣を

避るためのゴム球のついた専用のスプレー用具
にセットする。セフトされたカプセルに直徑
0.8mmの針を貫通させて、カプセルの両端に孔
を開け、次いでゴム球を押して空気を送り、ス
プレー用具のノズル先端からセルロース低級アル
キルエーテルの粉末を噴出せしめる。このノ
ズル先端を10名の過年性アレルギー性鼻炎の
患者の鼻腔に差し込み、左右4回ずつ交互
に噴射して4.0g(重量)のセルロース低級アル
キルエーテルを鼻腔内に噴霧投与し、その匂い、
刺激性、粘膜への粘着性および水分を吸収
し膨潤した後の鼻腔内異物感について官能検査
を行つた。

その結果を表1に示した。匂いおよび刺激性
に關して以下のとおり評価した：匂いおよび刺
激性がほとんどないため該セルロース低級アル
キルエーテルを鼻腔内噴霧用製剤として継続使
用してもよいとした者が9~10名であつた場合
を○印、匂いおよび刺激性がややあるが継続
使用してもよいとした者が6~8名であつた場合

を△印、匂いまたは刺激性があるが継続使用
してもよいとした者が3名以下であるかまたは
継続使用したくないとした者が3名以上あつた
場合を×印であらわした。

又、鼻粘膜への粘着性に關しては以下のとおり評価した：鼻腔内にセルロース低級アルキルエーテルを噴霧後10分間に鼻腔から白い粉末として該セルロースエーテルがほとんど脱落して來ない者が10名以上の場合を○印、ごく少量の該セルロースエーテルの粉末が脱落して來る者が6名以上の場合を△印、かなりの量(約4g以上)の該セルロースエーテルが脱落してくる者が3名以上ある場合を×印であらわした。噴霧した該セルロース低級アルキルエーテルが鼻腔内で水分を吸収し膨潤した後の鼻腔内異物感に關しては以下のとおり評価した：ほとんど
異物感を感じない者が9~10名である場合を
○印、ほとんど異物感を感じない者が6~8名で
やや感じる者が3~4名である場合を△印、
5名以上の者が不快な異物感を感じる場合を×

仰であらわした。

間、カルボキシメチルセルロースカルシウム、セルロースアセテートフタレートおよびポリアクリル酸を用いた場合を比較として行い、結果を表1に示す。

1

R-N 番	セルロース低級 アルキルエーテル	粘度 37℃ 2%	勾 い	刺激性	粘着性	異物感
1	メチルセルロース	650	○	○	○	○
2	ヒドロキシステル セルロース	1020	△	○	○	△
3	ヒドロキシプロピル セルロース	1550	○	○	○	○
4	ヒドロキシプロピル メチルセルロース	700	○	○	○	○
5	カルボキシメチル ヒドロキシエチル セルロース	720	△	△	○	△
6	カルボキシメチルセルロ ースナトリウム	1850	△	○	○	△
7 (比較)	カルボキシメチルセルロ ースカルシウム	—	△	○	△	×
8 (比較)	セルロースアセテート フタレート	—	△	×	×	×
9 (比較)	ポリacrylic 酸	—	×	×	○	×

行つた。その結果 20 ミクロン以下の粒子が 30 % あるいは 13 % 含有している粉剤では噴霧と同時に喉頭および喉頭口付近に粉剤が到達し、嘔つて、反射的にむせることがあるため不快であるとした者が 4 名おり、更に噴霧した頭鼻腔外へ散逸する細粉剤が多くなり不快であるとした者が 5 名おり、鼻腔粘膜被覆保護剤としては好ましくないことが明らかとなつた。更に 25.0 ミクロンを超える粒子が 10 重量 % 以上を占める粉剤にあつては、鼻腔内に噴霧したとき粉剤が鼻毛に付着し易いか又は鼻粘膜上に付着しても離れ易いため投与後直ちに鼻孔外に脱落してくる粉剤が多くなり不快であるとした者が 5 名おり、鼻腔粘膜被覆保護剤としては好ましくないことが明らかになつた。これらの結果から 20 ~ 25.0 ミクロンの有効粒子径を有する粒子が 90 重量 % 以上を占める粉末が好ましく、20 ~ 14.9 ミクロンの有効粒子径を有する粒子が 90 重量 % 以上を占める粉末が帶に好ましく用いられることがわかつた。

實施例 2

本実験例は、本発明の粉末状被覆保護剤の粒子径分布の追跡を簡便に明らかにするため、有効粒子径分布の異なるセルロース低級アルキルエーテルを調製し、鼻腔内に噴霧し、その時の官能的所感を試験したものである。

37±0.2℃における2重量%の水溶液の粘度が18.50センチポイスを示すヒドロキシプロピルセルロースまたは37±0.2℃における2重量%の水溶液の粘度が65.0センチポイスを示すメチルセルロースを飼井理化学器械社製のマイクロ形ハンドシフター-SWM-2型を用い分離し、該分級粉末を適宜混合して表2に記載した有効粒子径分率を有する粉末を得た。

これらの各細胞の40%を+3のセラチンペードカプセルにそれぞれ充填した。

これらのセラチンハードカプセル内の粉体を実施例1に記載したスプレー用具を用いて被検者5名の左右鼻腔内に噴霧投与して、粉剤の吸収率に著しく鼻腔内感覚について直接検査を

更に、上記表2に記載の各物質100mgを同様にキラナンハードカプセルに充填し、次の試験を行つた。

これらのカプセルを実施例 1 に記載したスプレー用具にセットし、とのスプレー用具の先端ノズルを縦 100 cm、横 60 cm、高さ 60 cm の箱の横の面の中央にセットして、ゴム球を出来るだけ強く瞬時に押して空気を送り、箱内に粉剤を噴霧した。この操作を 10 回繰り返し行つた後、先端ノズルから巾 1.2 cm 長さ 7.0 cm の区域内の重量に沈降落下した粉剤の重量を測定し、これらの粉体の飛散性を求めた。結果を表 2 に掲載率換として合せて示した。掲載率換とは、噴霧した量に対する上記区域内に落下した量の割合を示している。

上記官能試験によく好ましい有効粒子径分布を有すると判断されたものは、精集率約 80~90% 重量多を有していることがわかる。

表 2

No. N A	セルロース低級アルキル エーテル	粒度分布 (μm)				捕集率 (%)
		20μ 以下	20~ 149μ	150~ 250μ	以上	
1 (比較)	ヒドロキシプロピル セルロース	20	80	0	0	62.3
2 (本)	"	12	85	2	0	71.8
3	"	7	91	2	0	80.1
4	"	3	97	0	0	83.6
5	"	0	98	5	2	94.3
6 (比較)	"	0	88	5	15	95.2
7	メチルセルロース	5	84	1	0	88.2
8	"	0	90	5	5	93.6
9	"	0	82	5	13	96.3

実施例 1

本実施例は、セルロース低級アルキルエーテルからなる本発明の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤を鼻腔内に噴霧したときの経時的状態変化を明らかにするため、内視鏡により初期の粘膜への貼着、膨潤、運動化および被覆状態の観察を行

つたものである。

37±0.3℃における3重量%の水溶液が1650センチポイズの粘度を示し、その3.0重量%以上の粒子が37~149ミクロンの粒子径を有するヒドロキシプロピルセルロースの80%を小型のコーティングパンに入れ、コーティングパンを回転させることにより、粉末末の表面を常に更新させつつ、3mlのエタノールにブリリアントブルー0.5gを溶解せしめたエタノール溶液を少量ずつスプレーしエタノールを揮発させながらこの操作を繰り返し、該ヒドロキシプロピルセルロース粒子にブリリアントブルー色素を含有せしめた粉末状組成物を得た。このものの1.0gをハードセラチンカプセルに充填し、実施例1に記載したスプレー用具にセットし、被検者の下鼻甲介の下部に噴霧投与し、投与後1時間目の同部の状態であり、ヒドロキシプロピルセルロース回が鼻粘膜から水分を吸収し鼻粘膜上でフィルム状に変化しているが、未だ運動化していない状態にあることを示している。第2図は投与後2.5時間目の同部の状態であり、色素を含有するヒドロキシプロピルセルロース層は運動化し下鼻甲介粘膜上を被覆しつつ次第に深部に沈れていくことを示している。第3図は、投与後4時間目の状態であり、すでに下鼻甲介下部先端には色素を含むヒドロキシプロピルセルロースはない。下鼻甲介の下面に沿つて更に深部に沈れていったためである。これらのことから本発明の粉末状組成物を鼻腔内に噴霧することにより、該粉末は鼻粘膜上に付着し、鼻粘膜上で粘膜から水分を吸収して適当な粘着性と適当な運動性とを兼ね備えた粘膜な液体状態を生成し、それによつて鼻粘膜を実質

的な液体面として被覆し、そして鼻粘膜上を鼻粘膜との接触面をゆづくりと更新しつつ鼻腔深部に至ることが明らかとなり、これらのことから本発明のセルロース低級アルキルエーテルからなる被覆保護剤が鼻腔内粘膜を広範囲に亘つて被覆保護することが推測される。

更に、色素を含有するヒドロキシプロピルセルロースを4.0gまたは6.0g充填したカプセルを用いて、上記と全く同様の試験を行つた結果、より広範囲に粘着し、内視鏡でみえる領域を通過する時間が2~3時間延長することの他に性質同様の挙動が観察された。

実施例 2

本実施例は単位投与量におけるセルロース低級アルキルエーテルからの粉末の噴出性における水分の影響を試験したものである。

37±0.3℃における3重量%水溶液の粘度が1650センチポイズを示し、3.0重量%以上の粒子が37~149ミクロンの有効粒子径

を有するヒドロキシプロビルセルロースの100%を0.5%のステアリン酸マグネシウムと共にハードゼラチンカプセルに充填して単位投与量に於ける断体となし、相対湿度55%、65%、70%、75%の雰囲気下に1日放置し水分を平衡に至らしめ、次いで実施例1に記載したスプレー用具（剤の直径0.8mm）を用い噴霧試験を行い、カプセル中にあつた断体重量に対する噴出された断体の重量割合をわち噴出率%を求めた。結果を表3に示した。

表 3

試験番号	保管条件 (25°C)		水分含有量%	噴出率%
	相対湿度%	保有日数		
1	55	1	6.1	100
2	65	1	8.6	100
3	70	1	9.2	62*
4	75	1	10.1	53*

* カプセル内の残存物をカプセルから取り出し、軽く指で押すと粉体となつた。この粉体をカプセルに戻すと全て噴霧可能であつた。

実施例 5

37±0.2°Cにおける1重量gの水溶液の粘度が1560センチボイスを示すヒドロキシプロビルセルロースを分級し、20μ以下の有効粒子径を有する粒子が7%以下でかつ20~250μの粒子が93%を占める粉末を得えこれを半2のハードカプセルに3.0g充填し、実施例1に記載したスプレー用具を用いて過年性鼻アレルギー患者10人に投与した。噴霧に際しては、吸気のときに、一個鼻孔より1回噴霧し、他側の鼻孔は閉鎖させた。次いで他の鼻孔についても同様の操作を行わせ、1カプセルで左右4回づつ計8回の噴霧を行わせた。

1日半カプセル連続1週間の投与を行い、くしゃみ、鼻汁、鼻閉感の改善度を評定し、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化に分けて判定したところ、著明改善と改善が合せて40%、やや改善以上が60%となり、副作用もなく、本剤が鼻腔粘膜被覆保護剤として有効であることが臨床的に示された。

4 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の保護剤を鼻腔内の下鼻甲介部へ投与した直後の保護剤の状態を示している。第2図は投与後1時間の保護剤の状態を示している。第3図は投与後2.5時間の保護剤の状態を示している。第4図は投与後4時間の保護剤の状態を示している。

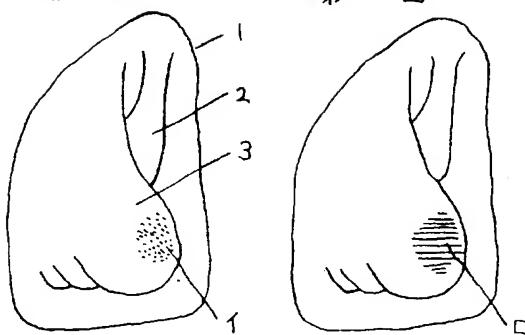
第1図における1は鼻腔、2は中鼻甲介、3は下鼻甲介を示しており、第1図、第2図、第3図における1、2、3は、それぞれ保護剤の状態を示している。

特許出願人 帝人株式会社
代理人 外薬士 前田純博

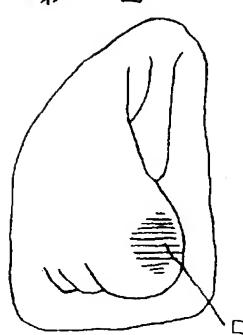


特開昭58-135805(♀)

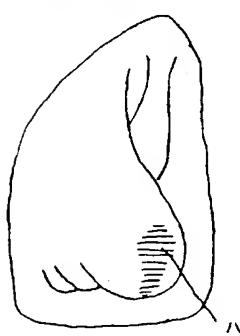
第1図



第2図



第3図



第4図

